

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

N°

THÈSE 208

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention MÉDECINE)

PAR

LEIBEL IZAK

Né le 16 juillet 1911 à Tarnow (Pologne).

**Névrites optiques syphilitiques
et
les arsenicaux trivalents**

Président: M. GOUGEROT, Professeur.

LIBRAIRIE L. RODSTEIN
PARIS (5°)

17, rue Cujas

1938

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention MÉDECINE)

PAR

LEIBEL IZAK

Né le 16 juillet 1911 à Tarnow (Pologne).

Névrites optiques syphilitiques et les arsenicaux trivalents

Président: M. GOUGEROT, Professeur.

LIBRAIRIE L. RODSTEIN

PARIS (5^e)

17, rue Cujas

1938

LE DOYEN : TIFFENEAU

I. — Professeurs

MM.

Anatomie	ROUVIERE
Physiologie	Léon BINET
Physique médicale	STROHL
Chimie médicale	POLANOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN
Pathologie médicale	ABRAMI
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU
Anatomie pathologique	
Histologie	CHAMPY
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU
Thérapeutique	HARVIER
Hygiène et médecine préventive	TANON
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET
	LOEPER
Clinique médicale	CARNOT
	CLERC
	Marcel LABBE
	LEREBoullet
	NOBECOURT
Hygiène et clinique de la première enfance	H. CLAUDE
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GUILLAIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	LEMIERRE
Clinique des maladies du système nerveux	CUNEO
Clinique des maladies infectieuses	GOSSET
	GREGOIRE
Clinique chirurgicale	LENORMANT
	TERRIEN
Clinique ophtalmologique	MARION
Clinique urologique	BRINDEAU
	COUVELAIRE
Clinique d'accouchements	JEANNIN
	MOCQUOT
Clinique gynécologique	OMBREDANNE
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	RATHERY
Clinique thérapeutique médicale	LEMAITRE
Clinique oto-rhino-laryngologique	Pierre DUVAL
Clinique thérapeutique chirurgicale	SERGENT
Clinique propédeutique	BEZANCON
Clinique de la Tuberculose	MATHIEU
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	LAUBRY
Cardiologie clinique	
	HOVELACQUE
Professeurs sans chaire	MULON
	OLIVIER
	VERNE



II. — Agrégés en exercice

MM.

AMELINE	Pathologie chirurgi- cale.
BARIETY	Pathologie médicale.
BENARD Henri	Pathologie médicale.
BERNARD Etienne	Pathologie médicale.
BESANÇON Justin	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER ..	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FEY	Urologie.
FUNCK	Pathologie chirurgi- cale.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES ..	Pathologie chirurgi- cale.
DE GENNES	Pathologie médicale.
GAYET	Physiologie.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngolo- gie.
HAZARD ..	Pharmacologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologi- que.
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUEJOUL ..	Obstétrique.

MM.

LAROCHE Guy ..	Pathologie médicale.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expéri- mentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgi- cale.
Mlle J. LEVY ...	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI	Neurologie et Psy- chiâtrie.
MENEGAUX.....	Pathologie chirurgi- cale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET ..	Pathologie chirurgi- cale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
OBERLING	Anatomie pathologi- que.
PETIT-DUTAILLIS	Pathologie chirurgi- cale.
PIEDELIEVRE ..	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SANNIE	Chimie biologique.
SENEQUE	Pathologie chirurgi- cale.
TROISIER	Pathologie expéri- mentale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgi- cale.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgi- cale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.
GUENIOT	Obstétrique.

MM.

LARDENOIS	Pathologie chirurgi- cale.
LEROUX	Anatomie pathologi- que.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
PHILIBERT	Bactériologie.
VAUDESCAL ...	Obstétrique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe

à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE .	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale
AUBERTIN		BROCQ	
BRULE		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER	
CHIRAY		HEITZ-BOYER	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		SCHWARTZ	
PASTEUR- VALLERY- RADOT		VELTER	
SEZARY			

MM.

ECALLE	} Clinique obstétricale.
LE LORIER	
LEVY-SOLAL	
METZGER	

V. — Chargés de cours

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé	Microbiologie.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798 l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MERE ET A MON PERE

En témoignage de ma profonde affection.

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS.

A MES AMIS.

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GOUGEROT

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

*Professeur à la Clinique des maladies cutanées
et syphilitiques,*

Officier de la Légion d'Honneur.

*Qui m'a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR SEZARY

*Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis*

*Qui a bien voulu m'inspirer le sujet de
cette thèse et m'a aidé de ses précieux conseils.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX.

A MON JURY DE THESE.

INTRODUCTION.

Longtemps les arsenicaux ont été plus ou moins prohibés dans le traitement de la syphilis oculaire. Il était pourtant logique de les employer dans le traitement des névrites optiques syphilitiques, devant les succès obtenus par les syphiligraphes dans le traitement des autres accidents syphilitiques. Cette aversion des ophtalmologistes pour les arsenicaux paraît avoir plusieurs causes. C'est d'abord l'expérience faite avec l'atoxyl. Le mauvais souvenir de désastres oculaires causés par l'emploi de l'atoxyl, ont conduit les médecins à proscrire le 606, vaguement apparenté à l'atoxyl, chaque fois qu'on pouvait constater une lésion du fond d'œil. C'était d'ailleurs l'opinion qu'émettait dès le début l'auteur même de la méthode, le professeur Ehrlich. C'est ensuite de très violentes réactions d'Herxheimer provoquées par des doses brutales de 606, au moment où la posologie et le médicament étaient insuffisamment connus. La crainte des syphilo-récidives et des oculo récidives, souvent mal interprétées, a fait prendre en méfiance la thérapeutique arsenicale dans les manifestations syphilitiques du nerf optique. Ces accidents étaient interprétés par certains comme des manifestations toxiques. Les travaux de De Lapersonne et Leri, Coutela et Jeanselme, Terrien et Prelat en ont démontré leur véritable nature. Il

s'agissait en réalité de lésions syphilitiques, réveillées souvent dramatiquement par une première injection de Novar, et lesquelles ont pu être évitées depuis, grâce au traitement mixte arseno-mercuriel ou mieux encore, en associant le même jour à l'injection intra-veineuse de 914, l'injection intra-musculaire d'un produit bismuthique en suspension. Le bismuth, en imprégnant lentement l'organisme, permettait d'éviter toutes les réactions violentes, si redoutées autrefois.

C'est enfin les dernières discussions qui ont suivi l'introduction du stovarsol dans le traitement de la paralysie générale paraissent avoir introduit une certaine confusion. Souvent les médecins proscrivent les arsenicaux trivalents au même titre que les arsenicaux pentavalents dans le traitement des manifestations syphilitiques du nerf optique et se privent ainsi d'une arme thérapeutique dont l'activité est indiscutable et à laquelle on ne peut parfois substituer aucune autre. Une distinction mérite cependant d'être faite entre les arsenicaux pentavalents dont l'emploi en thérapeutique ophtalmologique cause des désastres et doit être proscrit, et les arsenicaux trivalents qui présentent non seulement une innocuité parfaite pour le nerf optique, mais encore exercent une action curative rapide et complète si on les utilise à temps associés avec le bismuth.

Les deux observations que nous rapportons, dues à M. le Professeur Sézary, prouvent que l'opinion des médecins préconisant l'abstention des arsenobenzènes dans le traitement des névrites optiques syphilitiques mérite d'être révisée.

NEVRITE OPTIQUE SYPHILITIQUE ET SA CURABILITE.

Avant de parler du traitement, nous allons exposer rapidement ce que sont les névrites spécifiques aiguës, qui tiennent parmi les affections du nerf optique une place prépondérante.

TEMPS D'APPARITION: Les auteurs décrivent la névrite optique comme un accident habituellement précoce de la syphilis apparaissant le plus souvent de 1 à 5 mois après l'infection. Elle est contemporaine de la céphalée et « ouvre ainsi le drame dont le chancre est le prologue » (Rollet). La notion d'apparition précoce des névrites optiques syphilitiques est devenue déjà classique. Groenow l'a observée 6 semaines après la guérison du chancre (Groefc. Saemisch. 1904 ; Soemisthievitsch de 1-5 mois ; De Laperonne dans 3 cas la note au 3°, 5° et 7° mois (Arch. d'opht. 1903). C'est d'autre fois à la fin de la première année de la contamination, quelquefois au 2°, 3°. La névrite est donc spécialement une lésion précoce, résolutive, contemporaine des accidents secondaires, muqueux ou cutanés.

Distinction capitale entre la névrite optique et l'atrophie optique: La névrite et l'atrophie optique s'opposent comme nature, pathogénie et tableau ophtalmologique. Un

tabétique est atteint d'une impitoyable sclérose du nerf optique, frappé de mort, tandis qu'un syphilitique non tabétique présentera la véritable névrite optique, inflammatoire, et guérira par un traitement approprié. Cette opposition, entre la névrite optique syphilitique, facilement curable par la thérapeutique spécifique, et l'atrophie optique du tabès, si rebelle au traitement et parfois aggravée par lui, bien que reconnaissant aussi une origine syphilitique, est capitale.

Type de névrite optique juxtabulbaire ou papillite.

Elle donne lieu à 2 ordres de manifestations : des troubles visuels et des lésions papillaires visibles à l'ophthalmoscope.

Troubles visuels : C'est le premier symptôme qui attire l'attention. Léger au début il s'accroît peu à peu et si le traitement n'est pas vite et énergiquement institué il peut aller jusqu'à la perte complète de la vision. La vue diminue dans l'ensemble d'une façon progressive. Le champ visuel est d'ordinaire atteint. Il présente un rétrécissement irrégulier, une formation en encoche. C'est quelquefois le seul trouble visuel appréciable, la vision centrale n'étant atteinte que d'une façon insignifiante. Il importe donc pour se rendre compte de l'étendue des dégâts produits par la névrite, de rechercher l'état de la vision périphérique, même si la vision centrale paraît intacte. La vision centrale se prend, l'acuité visuelle diminue, mais elle conserve pendant longtemps une intégrité relative, elle est moins touchée que la vision périphérique. Le malade se

plaint des troubles de la vue, alors que l'acuité visuelle centrale reste normale ou au voisinage de la normale. Le type ordinaire des altérations visuelles dans la névrite, aux premières périodes, c'est le rétrécissement irrégulier du champ visuel. La vision des couleurs est altérée au centre et à la périphérie. Il y a dyschromatopsie surtout pour le vert et le rouge. Il existe des troubles intermittents, subits, momentanés de la vision, des obscurcissements, des images, des brouillards, des voiles, qui surviennent plusieurs fois par jour et disparaissent rapidement comme ils sont venus. Ce sont là des troubles qui surviennent pendant le développement de la névrite. Ils résultent de la congestion et de l'œdème du nerf. Si la névrite non enrayée, continue son évolution vers l'atrophie, les troubles oculaires augmentent. La vue finit par s'en aller complètement à mesure que l'atrophie remplace la papillite.

Lésions papillaires: Au fond de l'œil se voit une papillite d'intensité variable. A un premier degré la papille est le siège d'une légère congestion avec œdème, elle apparaît rouge, un peu tuméfiée. A l'ophtalmoscope la névrite optique peut se manifester sous l'une des trois modalités papillaires suivantes : papillite, œdème papillaire, papillite œdémateuse. La papille est rouge et plate dans la papillite symptomatique d'une syphilis inflammatoire ; la papille est saillante, soit dans l'œdème papillaire d'ordre hypertensif, soit dans la papillite œdémateuse où se combinent les deux processus précédents. Ces diverses images ophtalmoscopiques, vues nettement à travers un vitré clair, n'indiquent pas à elles seules une origine syphilitique. Seule une autre image ophtalmoscopique, la papillo-rétinite dif-

fuse, avec vitré trouble ou poussiéreux est pathognomonique de la syphilis (Rollet). Très différents à tous points de vue sont les atrophies primitives de la papille. L'atrophie blanche et l'atrophie tabétique apparaissent très longtemps après le chancre, et correspondent à une syphilis scléreuse, quaternaire, rebelle à tous les traitements. L'ophtalmoscope a donc une haute valeur pour déterminer une névrite guérissable, ou une atrophie primitive à marche inexorable vers la cécité définitive.

VALEUR COMPARÉE DE DIFFÉRENTS TRAITEMENTS
ANTISYPHILITIQUES EMPLOYÉS EN OPHTALMOLOGIE.

La thérapeutique de la syphilis oculaire a toujours évoluée parallèlement au progrès de la thérapeutique de la syphilis en général, et à la connaissance des modalités cliniques variées de la syphilis de l'appareil visuel.

Le domaine de la thérapeutique mercurielle, très vaste avant l'introduction des arsenobenzènes et du bismuth dans le traitement de la syphilis, est bien réduit aujourd'hui. Dans la plupart des circonstances, l'arsenic trivalent et le bismuth se sont substitués au mercure dans la cure de la syphilis.

Nous allons passer en revue successivement les différentes méthodes thérapeutiques employées dans la syphilis oculaire. La comparaison des avantages et des désavantages des différents modes de traitements employés en syphilis oculaire, nous permettra de dégager la valeur du traitement conjugué novarseno-bismuthique dans certains cas de névrites optiques syphilitiques évolutives.



de révéler à l'entourage la nature de la maladie, pour laquelle le traitement est fait, et de n'être efficace que lorsqu'elles sont bien faites. Longuement faites elles gardent un effet très satisfaisant.

Injection du colomel et de l'huile grise: leur rôle curatif en ophtalmologie est lent et souvent nul. On peut constater du jour au lendemain les changements objectifs sur une iritis et sur une névrite, mais on voit souvent des rechutes graves.

Sels solubles: Parmi les sels solubles, c'est au cyanure de mercure, employé par la voie veineuse que vont les préférences de la majorité des ophtalmologistes. Dans certains milieux cette méthode de traitement de la syphilis oculaire est devenue une sorte de réflexe. Il est incontestable que ce produit, dont l'emploi doit être longtemps prolongé donne dans les lésions spécifiques de l'œil des résultats encourageants et rapides. Il est non moins certain, que l'association médicamenteuse d'abord arséno-mercurielle a réalisé un progrès énorme dans le traitement de la syphilis oculaire, et ensuite, avec l'introduction de bismuth, dont l'action paraît supérieure à celle du Hg, a donné des résultats là où le Hg seul n'a rien fait (voir observation).

D'une façon générale l'action des injections intra-veineuses de sels mercuriels est rapide, et constitue à ce titre une médication d'épreuve souvent très utile dans la syphilis oculaire pour fixer le diagnostic. Mais son action est peu durable, et il est nécessaire de consolider les résultats obtenus, en substituant à la médication mercurielle, le traitement arsenical ou le traitement bismuthique.

ARSENICAUX TRIVALENTS ET PENTAVALENTS EN OCULISTIQUE.

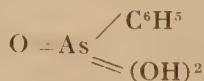
Un des mérites de l'œuvre d'Ehrlich est d'avoir distingué nettement la différence d'activité thérapeutique des arsenicaux trivalents et pentavalents. Ces deux formes de l'arsenic ont en effet une action différente sur le tréponème (Sézary). Si l'arsenic pentavalent est considéré comme un médicament de valeur moyenne, supérieur cependant à celle de Hg, l'arsenic trivalent, lui, a une activité qui sans répondre tout à fait à la stérilisation rapide qu'espérait Ehrlich, en a fait néanmoins le médicament antisyphilitique le plus puissant actuellement connu. Le prof. Ehrlich convaincu par ses recherches expérimentales de la supériorité de l'As sur les autres agents thérapeutiques dans les affections spirochetosiques, trouva dans le Salvarsan un sel qui lui parut plus parasitotrope qu'organotrope. Les arsénobenzènes ont été introduits en thérapeutique dès l'année 1910. Dès leur apparition, des discussions s'élevèrent sur leur nocivité pour le nerf optique. De nombreux travaux ont paru à ce sujet. Certains auteurs attribuaient à une névrite arsenicale les rares troubles visuels qu'ils avaient notés chez leurs malades. Mais l'enthousiasme qui accompagnait l'introduction du 606 et sa rapidité

d'action sur les lésions syphilitiques incita les ophtalmologistes à essayer cette préparation dans la syphilis oculaire. Ici, plus qu'ailleurs dans l'économie, la durée de l'affection a une importance considérable pour l'intégrité fonctionnelle ultérieure de l'organe. La fragilité de l'élément noble y est portée à son maximum, et tout processus morbide, tant soit peu prolongé peut coûter la vue au malade. Il faut donc frapper vite et fort. Il était donc naturel, que malgré les résultats satisfaisants, donnée par le mercure dans le traitement des névrites optiques syphilitiques, le salvarsan et le néosalvarsan ont été employés dans la thérapeutique de ces manifestations comme dans toutes les manifestations relevant de l'action du spirochète. Nous allons étudier la composition chimique des arsenicaux employés dans la thérapeutique syphilitique pour pouvoir mieux démontrer les actions opposées des arsenicaux trivalents et pentavalents sur le nerf optique.

COMPOSITION CHIMIQUE.

Il importe de faire une discrimination radicale entre les arsenicaux trivalents et pentavalents, en raison de leurs actions opposées sur le nerf optique. Les arsenicaux trivalents sont à l'encontre des arsenicaux pentavalents inoffensifs pour le nerf optique.

LES ARSENICAUX PENTAVALENTS sont tous dérivés de l'ac. arsinique.



Ils ne diffèrent entre eux que par les fonctions fixées

au adical phényl. Ainsi en remplaçant un atome d'hydrogène en position para par un groupement NH^2 on obtient un nouvel acide arsinique dont le sel de sodium est l'atoxyl.

Action des arsenicaux pentavalents sur le nerf optique.

Contrairement aux arsenicaux trivalents, les pentavalents, dont les plus connus, sont outre l'arrhenal et le cacodylate, l'atoxyl, le stovarsol, la tryparsamide, ont une affinité spéciale pour le nerf optique. Ce sont eux et surtout l'atoxyl qui ont jeté un discrédit sur les arsenicaux. Cette toxicité a été étudiée expérimentalement par Igersheimer en 1909. L'affinité spéciale des arsenicaux pentavalents pour le système nerveux a été étudié plus récemment par MM. Sezary et Pomaret, à propos de la discussion à la Soc. de Dermat et Syphil. sur la toxicité des arsenicaux pentavalents. Il résulte de leurs études que les arsenicaux pentavalents, contrairement aux arsenicaux trivalents, qui n'agissent qu'après oxydation, ne sont actifs qu'après réduction, d'où affinité pour le système nerveux lui-même réducteur.

Nous allons passer en revue les principaux dérivés arsiniques :

Acetylarsan: Des accidents du côté du nerf optique ont été signalés (prof. Terrien), après 6 injections d'acetylarsan, la vision est réduite à la perception lumineuse, chez une malade non syphilitique traitée pour un psoriasis, où il ne peut s'agir que d'une intoxication arsenicale pure.

Tryparsamide: accidents du côté du nerf optique.

Stovarsol: découvert par Fourneau, a été préconisé

sous forme de stovarsol sodique en injections s/c par MM. Sezary et Barbé contre la P. P. G. MM. Sezary et Barbé insistent sur la nécessité de l'examen oculaire préalable.

Atoxyl: nous insisterons plus longuement sur ce médicament dont l'emploi a causé il y a une trentaine d'années une véritable épidémie de cécité et dont l'emploi n'est d'ailleurs plus appliqué que contre la trypanosomiase. La découverte de Schaudinn qui classait les parasites de la syphilis à côté des trypanosomes de la maladie du sommeil eut pour conséquence immédiate de faire appliquer l'arsenic au traitement de la syphilis. Parmi les arsenicaux étudiés expérimentalement, celui qui paraissait en 1902 devoir donner les meilleurs résultats était l'atoxyl. Mais le résultat de cet essai thérapeutique fut défavorable. Dès 1905, on signale de toute part les méfaits de cette thérapeutique. Les faits les plus frappants se trouvent dans le rapport R. Koch (R. Koch. Deut. Med. Woch 1907), après l'expédition allemande pour l'étude de la maladie de sommeil. L'auteur cite des cas de cécité par atrophie optique causé par l'atoxyl. Presque tous les oculistes ont malheureusement observé des cas de cécité produite par l'atoxyl, depuis presque complètement abandonné en raison de ses dangers. Il se produit avec l'atoxyl une véritable névrite rétro-bulbaire subaigue, qui se manifeste d'abord par des troubles fonctionnels, rétrécissement rapide de l'acuité visuelle, et plus tard seulement, les atrophies partielles ou généralisées.

En résumé: l'arsenic pentavalent a une affinité spéciale pour le système nerveux, et il peut provoquer chez

certaines sujets une complication redoutable, la névrite optique.

ARSENICAUX TRIVALENTS.

La différence essentielle qui sépare les arsénobenzènes des arsenicaux pentavalents réside dans le fait que l'arsenic y est triatomique au lieu d'être pentatomique. L'arsenic, comme l'azote, presque constamment pentatomique, c'est-à-dire stable à la condition d'avoir 5 points d'appui sur d'autres atomes, peuvent aussi se tenir en équilibre sur 3 points d'appui, tout comme le bismuth ou l'aluminium. Mais lorsque l'arsenic a adopté, l'état triatomique dans l'édifice stéréochimique de sa formule il acquiert des propriétés particulières. En ce qui concerne l'arsenic, ce corps habituellement pentatomique, sous cet état dans l'atoxyl et l'arsacétine, tandis que dans le salvarsan et le néosalvarsan il se trouve dans un état triatomique. Ce fut une raison importante pour laquelle Ehrlich étudia spécialement la toxicité de ce corps.

Les arsenicaux trivalents sont caractérisés par la fixation de deux radicaux aromatiques sur la fonction arseno suivant la formule $R_1-As=As-R_2$

L'arsénobenzène $C^6H^5-As=As-C^6H^5$ qui est le premier produit de la série, lui donne son nom. Ses nombreux dérivés sont très connus : Le Novarsénobenzol, le sulfarsénol, eparseno, etc. Contrairement à ceux de l'ac. arsénique, ils ne sont pas toxiques pour le nerf optique. L'amélioration des arsenicaux trivalents employés, dans leurs fabrications et dans leurs propriétés, n'a pas été sans jouer

un grand rôle dans la diminution du nombre et de la gravité des accidents.

1° Le premier en date : Le 606 d'Ehrlich-Hata, Salvarsan allemand, Arsenobenzol français. Il contenait 31,6 pour 100 d'As, était soluble dans l'eau dans laquelle il donnait une solution acide qu'il fallait alcaliniser. Emploi délicat, appareillage compliqué.

2° Deux ans après le 606 apparaissait le 914 d'Ehrlich Hata ou Neosalvarsan allemand, Novarsenobenzol français, c'est une combinaison d'arsenobenzol avec le formal dehyde sulfoxylate de soude. Il contient 32 pour 100 d'As. L'injection I.V. est beaucoup plus facile que celle du 606. La solution dans l'eau distillée froide se fait rapidement, elle est d'emblée neutre.

3° Le 116 ou Gabyl préparé par Mouneyrat.

4° Le sulfarsenol s'emploie en injections I.V. concentrées et aussi en injections I. Musc. et S/C.

5° 102 et Neosilbersalvarsan.

6° 592 — 132 ou Eparseno de Pomaret.

En résumé il y a un contraste frappant entre l'arsenic pentavalent, dérivé de l'acide arsinique, et l'arsenic trivalent (arsenobenzènes), ce dernier étant pratiquement inoffensif pour le nerf optique aux doses auxquelles on l'utilise en clinique.

Mais avant d'obtenir le droit de cité dans l'arsenal thérapeutique en oculistique, les arsenobenzènes ont été l'objet de nombreuses attaques. Plusieurs raisons ont fait de l'emploi des arsenobenzènes en oculistique une question épineuse. Ce sont d'abord les résultats contradictoires que l'on a obtenu dans la syphilis oculaire traitée par le Sal-

varsan, à un moment où on ne connaissait pas la technique ni la posologie, c'est ensuite certains accidents dus à la maladie elle-même et qu'on a attribué à la toxicité de salvarsan.

Nous allons étudier les premières observations concernant les arsenobenzènes en oculistique.

PREMIERES OBSERVATIONS CONCERNANT LES ARSENICAUX TRIVALENTS EN OPHTALMOLOGIE

L'application des arsenobenzènes dans la thérapeutique de la syphilis en général et dans la syphilis oculaire en particulier a donné naissance à un nombre considérable de travaux. Leurs résultats n'étaient pas toujours favorables à la nouvelle méthode. En réalité, il ne fallait pas s'attendre à une révolution dans les résultats. Ceux qu'on obtenaient par le mercure étaient déjà appréciables, et c'est une notion que l'on retrouve dans les traités classiques que les névrites optiques spécifiques obéissent assez bien au traitement mercuriel, même appliqué d'une façon non intensive, en pilules, potions, frictions. Les premiers rapports concernant les arsenobenzènes faits à la Soc. de Med. de Berlin remplirent d'enthousiasme le monde médical. Le prof. Grosz exprima son étonnement qu'Ehrlich « protégeât tout l'œil quand il ne courait même pas le risque » ; il cite des observations desquelles il résulte que sur 4.000 malades traités on n'avait signalé un seul trouble oculaire. Il déclara donc que dans les lésions il ne fallait pas hésiter à utiliser immédiatement le traitement par 606. De nombreuses autres observations ont été publiées et notées de bons résultats. Igersheimer fait l'étude expérimentale du nouveau médicament. Les expériences faites

avec le Salvarsan ne donnent pas des lésions caractéristiques de l'atoxyl.

Mais l'année 1910, dans laquelle Ehrlich a communiqué sa découverte ne s'écoule pas sans qu'un certain nombre d'observations paraissent affirmant le danger du 606 pour le nerf optique. Sans compter Ehrlich lui-même, lequel avait conseillé de ne se servir du médicament qu'après s'être assuré que le malade avait le nerf optique absolument intact, les auteurs, tels que les prof. Finger, Wechselmann, Kovalewsky, Tobias, etc. rapportèrent des cas où le 606 paraissait à première vue avoir produit des névrites optiques. D'autres auteurs, éloignés les uns des autres, signalaient à différentes reprises, la névrite consécutive et même l'œdème de la papille. Le prof. Tobias de Berlin a pu réunir des observations pour essayer de démontrer l'action néfaste du 606 sur le nerf optique. Nous allons citer quelques-unes de ces observations afin de pouvoir les interpréter.

Observations:

1° Geronne et Guttmann (Wisbaden).

Une jeune fille de 18 ans reçoit au début d'octobre 1910 une injection I.V. de 0,70 de 606 pour une syphilis datant d'août. Le 23 octobre injection I. Musc. de 0,50. En décembre (6 semaines après la première injection): névrite optique gauche qui cède à 0,40 de 606 I.V. Wassermann négatif.

2° Finger:

Le 31 mars injection de 0,40 de 606 à un malade syphilitique depuis fin janvier. Le 5 avril (4 mois après

l'injection, 5 mois après l'infection : névrite optique bilatérale, non influencée par le traitement hydrargynique.

Haïke et Wechsehmann (Berl. Klin. Voch n° 161911).

Névrite optique et paralysie de la iv^e paire droite, 8 semaines après une injection de Salvarsan et 6 mois environ après l'infection.

Boecker.

Névrite optique et paralysie de iii^e, iv^e et vi^e paire, 2 mois et demi après injection, 3 mois après l'infection.

Dans ces quelques observation il est question de névrites optiques survenant :

après l'unique piqure de 606, du 4-5^e mois après le chancre, 1 mois 1/2 après l'injection d'arsénobenzol.

Quelle est la nature de ces névrites ? Sont-elles syphilitiques ou de nature toxique ? Quel est le rôle de 606 dans l'éclosion de ces névrites ?

Certains auteurs, adversaires du 606 attribuaient ces accidents oculaires à l'action toxique du 606 sur l'œil, et le grand argument qu'ils invoquaient était la précocité d'apparition de cette névrite. Cette opinion a été facilement rejetée puisqu'elle est en contradiction avec les observations déjà anciennes, sur l'apparition précoce des névrites optiques syphilitiques au cours d'une syphilis évolutive. En effet, de nombreuses statistiques antérieures à l'emploi du Salvarsan, démontrent que l'intervalle qui s'écoule entre la date de l'infection et celle d'apparition de la névrite peut-être de 6 semaines (Groenouv). Il est habituellement de 1-6 mois (Januskiewicz Centr. f. Augh. XIX 1885, p. 358).

Les idées qui se dégagent de l'étude attentive de ces observations concordent parfaitement avec celles que le

professeur De Lapersonne tira de la lecture des 4 cas du professeur Finger, publiés à Vienne, et qui tendaient à démontrer l'influence nocive du 606 sur le nerf optique: «Nous n'avons pas été convaincu par les observations de cécité produites par l'arsénobenzol. Tout ce qu'on pourrait dire, c'est que ces accidents qui ont si nettement le caractère de manifestations syphilitiques se sont produites malgré le 606 ; ils n'offrent pas les signes que nous sommes habitués à rencontrer dans l'intoxication par les préparations arsenicales. Les examens de tous les malades injectés au 606 n'ont pas donné des lésions de ce genre (Coutela, Jeanselme, Hudelo) (Arch. d'opt. 1211) ».

En somme, rien dans les observations que nous relations ne prouvent d'une façon absolue que le 606 ait une influence pernicieuse sur le nerf optique. Tout au plus peut-on affirmer que dans certains cas il n'a pas été efficace, et qu'il s'est montré moins utile que le mercure. Toutes les lésions du nerf optique que l'on représente comme des complications du traitement par le salvarsan, ressemblent étrangement à des accidents des névrites optiques syphilitiques ayant apparu malgré ce traitement. Elles n'offrent en rien l'aspect de la névrite arsenicale, telles que nous la connaissons par les désordres oculaires de l'atoxyl.

Comme toutes les névrites toxiques, la névrite optique de l'As pentavalent a deux caractères importants, la bilatéralité et l'évolution généralement parallèle des deux yeux. Au contraire l'atteinte monoculaire exclusive ou prédominante se voit ordinairement dans les névrites optiques d'origine infectieuse.

ACCIDENTS OCULAIRES AU COURS DU TRAITEMENT DE LA SYPHILIS PAR LES ARSENICAUX TRIVALENTS ET LEURS CAUSES.

Depuis l'emploi des arsenobenzènes, des complications intéressant le nerf optique, ou les nerfs moteurs du globe ont été maintes fois signalées. De nombreuses discussions ont été soulevées. La question qui se posait était de savoir quelle est l'origine de ces complications oculaires. Fallait-il incriminer le 606 et considérer ces lésions nerveuses comme des accidents toxiques dus à l'action décisive de l'As pour le S.N. en général et sur les nerfs craniens en particulier, ou au contraire ne fallait-il voir dans ces paralysies qu'une manifestation syphilitique, coïncidant avec le tr. inefficace ou tout au moins insuffisant ? Ces névrites optiques, ces paralysies oculo-motrices bien connues actuellement depuis les publications de De Lapersonne et Leri, de Siccard Bizard et Guttmann, de Jeanselme et Coutela, de Terrien et Prelat, depuis le travail d'ensemble de Dor au Congrès d'ophtalmologie en 1914 sont en réalité des syphilo récidives (Milian) localisées sur le nerf optique.

Ces accidents oculaires, survenant 1-3 mois après le traitement, et surtout dans la période secondaire étaient

observés surtout de 1911 à 1914, alors qu'on voulait guérir la syphilis avec 1, 2 ou 3 doses d'arsenic. Ils sont devenus beaucoup plus rares avec un traitement mieux conduit. A ce propos il convient de ne pas oublier que tous les médicaments antisypilitiques peuvent déclencher des réactions et d'autant plus importantes que les médicaments sont plus actifs. A une époque où tous les auteurs conseillaient d'employer le mercure jusqu'à la salivation prolongée, on a vu survenir une série de troubles nouveaux, qu'avec les idées du moment on considéra comme attribuables directement au mercure. Dans le domaine de l'ophtalmologie on décrivit à côté de l'iritis syphilitico-mercurielle, l'iritis mercurielle et les névrites optiques mercurielles. Tous les auteurs étaient d'accord pour accuser le Hg d'augmenter le nombre et la gravité d'iritis syphilitiques. C'est pour répondre à l'idée théorique d'Ehrlich, sur la thérapia magna stérilisans, le 606 était mal manié, comme on l'a appris depuis. Des doses trop fortes d'emblée faisaient réagir les lésions en activité et la cessation trop rapide, permettait à des colonies insuffisamment atteintes, ou peut-être isolées de la circulation générale, par les réactions de tissus, de se réveiller ultérieurement (Ravaut). Heureusement, l'idée de stériliser la Σ par une dose massive de 606 a été vite abandonnée et les accidents qu'on observaient alors ont disparus grâce à une meilleure technique.

Parmi les différentes lésions, dont on a rendu responsable le salvarsan, les lésions oculaires, dont la fréquence avait augmenté notablement au cours de la syphilis depuis l'emploi de l'arsenobenzol, ont retenu l'attention, et suscité de nombreuses controverses.

Ces accidents peuvent être classés en deux groupes :

1° LES RÉACTIONS PRÉCOCES.

On range ici les réactions apparaissant de bonne heure, moins d'une semaine, souvent 1-2 jours après le début du traitement. Parmi ces réactions la névrite optique était souvent signalée. Il s'agissait, des lésions déterminées par la seule spécificité, le médicament provoquant une véritable réaction de Herxheimer. C'est la destruction subite d'une grande quantité de spirochetes, avec mise en liberté de leurs toxines, et l'exagération de virulence des spirochètes, précédant leurs destructions qui a causé la recrudescence des lésions en activité (Terrien). La disparition de ces accidents avec la continuation des injections montre bien la nature spécifique de ces réactions.

2° OCULO-RÉCIDIVES.

Les réactions tardives surviennent 1-2 mois après le traitement spécifique. Ces récidives semblent surtout être consécutives à un traitement quantitativement insuffisant. Marcel Pinard considère que les doses insuffisantes sont à l'origine d'innombrables observations de récidives.

En résumé, A un moment, où la connaissance de novarsénobenzènes, était imparfaite et sa posologie mal établie, on pouvait voir survenir brusquement, après l'une des premières injections du novarsénobenzol, parmi d'autres accidents (paralysie d'un nerf oculo-moteur, de l'acoustique etc.) une névrite optique. Ces accidents ne sont pas dus à l'action toxique du médicament, puisqu'ils guérissent lorsqu'on poursuit et intensifie le traitement. Ces accidents correspondent à une réactivation des lésions latentes, et sont comparables à la réaction cutanée de Herxheimer, ou dues

à un traitement insuffisant, la névrite évoluant malgré le novarsenobenzol.

Dans les premières années d'après-guerre, les arsenobenzènes étaient déjà largement employés par tous les médecins et le Novar a acquit le droit de cité dans l'arsenal thérapeutique de la syphilis. Depuis la connaissance meilleure du médicament, le Novar est devenu plus maniable, moins toxique que l'arsenobenzol, sa technique simplifiée et précisée, des accidents de neuro-récidives et oculo-récidives sont devenus de moins en moins rares. Ces questions de réactions de Herxheimer et de syphilo-récidives (Milian) ont réuni l'accord de la majorité de syphiligraphes. Malgré cela on voyait de temps en temps des médecins qui attribuaient à un accident thérapeutique, c'est-à-dire à une lésion arsenicale toxique, des accidents nerveux, dont la syphilis était indiscutablement responsable.

En matière de la syphilis oculaire la technique la plus employée était le traitement conjugué qui d'abord novarseno-mercuriel est devenu après l'introduction de Bi dans la thérapeutique de la Σ , novarseno-bismuthique.

Ainsi après de longues hésitations, l'arsenic est entré dans la thérapeutique oculistique et a permis d'obtenir les heureux résultats dans le traitement de la Σ ocul.

Le temps a confirmé la sentence de Bellancontre lors de sa communication à la Soc. fr. d'Opht. de 1912.

« Le Salvarsan, dit-il, a montré dans quelques cas une puissance et une rapidité d'action supérieure à celle du mercure. L'instabilité de certains résultats peut être attribuée à une connaissance imparfaite de la durée nécessaire du traitement et de la posologie ».

LE TRAITEMENT CONJUGUE ARSENO-MERCURIEL ET ARSENO-BISMUTHIQUE DANS LA SYPHILIS OCULAIRE

Employé d'abord seul, le 914 a donné de brillants résultats réussissant là où le mercure avait échoué. Il faut cependant s'entourer d'un certain nombre de précautions. Pour éviter les réactions de Herxheimer, les auteurs ont délaissé peu à peu le Neo seul pour lui associer le mercure ou le bismuth.

L'association médicamenteuse en thérapeutique est connue depuis longtemps. Depuis l'époque où les médecins ont connu deux médications actives contre la syphilis, l'idée leur est naturellement venue de les associer de façon à obtenir une thérapeutique plus efficace. Lorsque les syphili-graphes employaient des produits à action lente, comme le mercure ou les iodures, ils avaient constaté les avantages énormes qu'il y avait à conjuguer, d'où les sirops composés comme le sirop de Gibert, liqueur de Donovan-Ferrari etc. Avec la découverte d'Ehrlich, on pensait que l'arsenic allait suffire seul. Mais cet enthousiasme pour le dogme de *Therapia sterilisans magna* dura peu. On s'aperçut que les tréponèmes de certaines lésions se montraient réfractaires à l'action de l'arsenobenzol seul, et cela fut la raison pour laquelle les médecins ont dû renoncer aux espoirs du trai-

tement unique, qu'ils avaient pu fonder sur la découverte d'Ehrlich. Dès l'année 1911 certains auteurs comme Ravaut, ont préconisé l'emploi du traitement mixte arsenico-mercuriel. Cette méthode ne fut pas universellement adoptée et un certain nombre de syphiligraphes, en particulier M. Sézary, ne l'utilisaient que rarement, pensant que l'appoint apporté par le mercure à l'arsenic était faible. Depuis l'emploi du bismuth en syphiligraphie on l'a associé à l'arsenic trivalent.

Ainsi fut créée la méthode du traitement conjugué mixte novarseno-bismuthique qui a rendu des services énormes dans le traitement de la syphilis.

Nous allons citer quelques observations, que nous avons pu recueillir dans la littérature, qui prouvent non seulement une parfaite innocuité des As^{III} pour le nerf optique, innocuité sur laquelle dès 1910 M. de Lapersonne et Léri, Coutela-Terrien et Prelat ont insisté, mais encore son action curative excellente sur les accidents syphilitiques de ce nerf. Mieux que le cyanure seul, un traitement énergique par les As^{III} et le Hg, mais surtout un traitement conjugué Arseno-bismuthique permettait en thérapeutique oculaire d'obtenir parfois des résultats inespérés, toujours des résultats plus complets et plus actifs.

Observation I (due au Dr. Bonnefon).

M. F., 32 ans. Le 23 juillet 1919, le malade vient consulter pour des troubles visuels consistant en obnubilations passagères qui sont mises sur le compte de l'hypermetropie. Pas de lésions ophtalmoscopiques.

V. OD. G. = 1 + 2,50

Le malade revient le 11 novembre 1919 très effrayé par une diminution rapide de la vision survenue en 8 jours et consistant en une sensation de brouillard permanent.

Ant. pers. Chancre induré en février 1919 traité par 3 séries de 15 injections de triodure.

Le 21 novembre V. OD. G. = $1/4$.

A l'examen ophtalmoscopique double néuro-rétinite avec disques papillaires flous. Le campimètre révèle un aggrandissement de la tache de Mariotte avec scotome relatif ou crochet.

On commence un traitement au néo, devant lequel le médecin qui traitait le malade pour la syphilis avait reculé, étant donné l'état pulmonaire du sujet : emphysème, bronchite chr avec congestion des bases. On pratique à 8 jours d'intervalle, 2 fois 0,15 puis 2 fois 0,30 puis 2 fois 0,45. Le traitement est très bien toléré. A la troisième injection le malade se déclare très amélioré.

V. OD. G. = $8/10$

Le 26 décembre, après la sixième injection:

V. OD. G. = 1

Le 25 janvier: fond d'œil normal, champ visuel normal

V. OD. G. = 1

L'amélioration s'est maintenue depuis.

Cette observation est extraite du rapport de Lacroix et Fontaine à la Soc. Fr. d'Opht., recueillie dans le service du professeur Lagrange à Bordeaux. Ces auteurs estiment, à la suite d'une série d'observations personnelles, que le Novar constitue, combiné au mercure et à l'iodure de K le traitement de choix de névrites optiques spécifiques. Bien que dans l'ère mercurielle on obtenait également

des améliorations et même des guérisons, il est bien admis que le salvarsan et le neosalv. constituent un progrès dans le traitement de la syphilis oculaire. Son action cicatrisante rapide, son efficacité plus grande, enfin son effet tonique sur l'organisme sont des avantages énormes qu'on ne saurait méconnaître en ophtalmologie. Les auteurs conseillent de débiter le traitement par le mercure afin d'éviter les réactions de Herxheimer. Les résultats obtenus par ces auteurs concordent avec les statistiques publiées par De Lapersonne : 80 pour 100 de guérisons (pour le Neo seul), Colombo 80 pour 100, Stuel 74 pour 100. De bons résultats du traitement mixte arseno-mercuriel ont été signalés par Bussy dans le journal médical de Lyon 1921 : « Etant donné les innombrables injections qui ont été faites à Lyon depuis deux ans, nous aurions eu un écho de ces accidents oculaires, dans le service du prof. Rollet, qui centralise la presque totalité de la clientèle hospitalière de Lyon et de sa banlieue. Or, si nous avons vu de trop nombreux cas de névrite optique syphilitique chez des sujets non soignés, ou insuffisamment soignés, nous n'avons recueilli qu'une observation de névrite rétrobulbaire au cours du traitement par le 914. Et encore il était bien difficile d'en faire une réaction de Herxheimer puisque nous avons examiné ce malade 15 jours après sa première injection de neo, et qu'il a été incapable de nous dire si ces troubles visuels n'étaient pas antérieurs à cette injection. On conviendra que si en 2 ans un service comme la Clinique ophtalmologique de Lyon ne peut en recueillir qu'un cas, et encore douteux, les névrites optiques spécifiques déclanchées par le salvarsan doivent être tout à fait rares. »

La technique employée était celle de doses progressives de 0,15 à 0,30, en 6 injections I.V. et hebdomadairement. Dans l'intervalle 2-3 piqûres fessières hydrargysiques. Les névrites optiques syphilitiques cédaient à cette médication antisypilitique et spécialement par un traitement mixte hydrargyrique et navar.

A l'étranger, Hensen et Arning préconisent l'emploi du 914 seul ou associé au Hg dans le traitement des névrites optiques syphilitiques précoces. Les résultats qu'ils obtiennent sont rapides et complets. Sur plusieurs milliers de cas traités Arning n'a jamais observé d'accident. Devant ces résultats, l'auteur insiste sur la nécessité de changer l'opinion de la majorité des médecins sur la nocivité de 914 pour le nerf optique.

BISMUTHOTHERAPIE ET TRAITEMENT CONJUGUE NOVARSENO-BISMUTHIQUE DANS LA SYPHILIS OCULAIRE.

C'est à Balzer que revient l'idée première de l'application bismuthée à la cure de la syphilis. Ses recherches furent continuées par Sauton et Robert de 1914-1916, mais interrompues. En 1921, Sazerac et Levaditi continuèrent ces recherches en les appliquant à la syphilis expérimentale du lapin. L'action spirillicide de tartro-bismuthate de potassium et de sodium fut reconnue si probante, que l'application de son efficacité au traitement de la syphilis humaine s'imposait. Depuis, le bismuth a fait ses preuves dans le traitement de la syphilis et a donné des résultats supérieurs à ceux du mercure et proches de ceux des arsenobenzènes. Devant de tels résultats, il était logique d'essayer ce médicament dans le traitement de la syphilis oculaire.

Les premiers essais de bismuth seul en ophtalmologie, ont été pratiqués par M. Gourfein en 1922, avec des résultats satisfaisants. L'auteur a traité 4 cas de syphilis oculaire nerveuse, dont 2 étaient de date récente, les deux autres relativement anciennes. Tous guérissent, 2 en quel-

ques jours, les 2 autres en quelques semaines, avec rétablissement complet de la fonction. L'auteur conclue que le bismuth est un treponemocide de premier ordre. Son effet est rapide et par conséquent ce médicament constitue un excellent traitement d'attaque de la syphilis oculaire à toutes ses périodes. Il n'expose pas le malade à des complications du côté du nerf optique.

Mais le bismuth seul, ne paraît pas avoir une action assez énergique pour pouvoir être employé en cas d'urgence. Dans la syphilis secondaire, il peut survenir, avant que la médication bismuthée ne donne son plein effet, des accidents spécifiques qui étaient sur le point de se déclarer. Ainsi Cl. Simon a signalé, au cours du traitement par les composés bismuthiques insolubles, une méningite et une névrite optique dont la médication n'a pu empêcher l'apparition. Ceci s'explique par le mode d'action du Bismuth. En effet l'imprégnation de l'organisme est beaucoup moins rapide avec le bismuth, que lorsqu'on s'adresse aux arsénobenzènes.

Le traitement mixte arsено-bismuthique n'est qu'un perfectionnement du traitement mixte arsено-mercuriel. De plus, l'action complémentaire réciproque de l'arsenic et du bismuth est encore plus nette que celle qui se manifestait dans l'association arsено-mercurielle. Les arsénobenzènes et préparations bismuthiques représentent actuellement les deux formes les plus actives de la médication spécifique. La syphilis nerveuse surtout, si rebelle et si difficile à atteindre est remarquablement influencée par le bismuth.

Dès l'apparition de ce médicament dans l'arsenal thé-

rapeutique antisyphilitique en 1921, M. Ravaut, frappé par l'analogie de ce médicament avec le mercure, d'une part, de la puissance de son activité spécifique d'autre part, n'a pas hésité à le substituer à ce dernier dans le traitement conjugué simultané. C'est M. Sézary surtout, qui a préconisé l'emploi de la méthode conjuguée mixte arséno-bismuthique dans le traitement d'attaque et d'urgence de la syphilis et en a fixé la posologie.

Pomaret et Didry ont donné la preuve expérimentale de la supériorité de bismuth sur le mercure.

Il résulte de leurs expériences que d'une part, le bismuth a un pouvoir spirillicide, à des doses où le mercure, n'a aucune action sur le spirochète. D'autre part le Hg est toxique à des doses 2-5 fois moindres que celles où le Bi provoque les mêmes accidents. La supériorité thérapeutique du bismuth sur le Hg est donc considérable. Nous allons citer deux observations dûes à M. Le Professeur Sézary, et qui ont motivé la présente thèse.

L'arsenic trivalent associé au bismuth, a donné dans 2 cas de névrite optique syphilitique, l'une précoce, coïncidant avec la période secondaire, l'autre tardive, survenant chez un syphilitique insuffisamment traité, à la 23^e année de sa maladie, des résultats supérieurs à celui du Hg. Cette efficacité et innocuité de l'As trivalent sur la névrite optique syphilitique, contraste avec la nocivité extrême de l'As pentavalent, qui dans un pareil cas aurait sans doute provoqué une cécité rapide et irrémédiable. Le traitement énergique mixte conjugué arséno-bismuthique est, comme l'a montré le professeur Sézary depuis 1921, le

seul indiqué dans le traitement d'attaque et d'urgence, et à ce titre permet d'obtenir dans certains cas de névrite optique syphilitique évolutive des résultats meilleurs que le cyanure seul dont l'action est lente et parfois incomplète (voir l'observation).

OBSERVATIONS.

Observations I. — (MM. Sézary et Coutela dans le Bull. de la Soc. fr. de Dermatol. et syph. 1935). — N..., âgé de 37 ans, constate au mois d'août 1931, au cours de ses vacances, que sa vue baisse. Il consulte à la ville voisine, dans un pays étranger, où on lui déclare qu'il est atteint de thrombose de l'artère centrale de la rétine et on lui conseille de soigner sa circulation sanguine. Sa vision continuant à baisser, il vient à Paris fin août, où on reconnaît qu'il a une névrite optique, et on attribue cette dernière à une syphilis héréditaire. On lui prescrit un traitement par des injections I.V. de cyanure de Hg. Au bout de 20 piqûres si les troubles visuels n'ont plus augmenté ils n'ont pas rétrocedé

Le 24 septembre, on reconnaît que N..., est atteint d'une syphilis sec, jusqu'ici méconnue. Le chancre occupait la région hypothenar de la main droite : il avait débuté fin juin et ne s'était cicatrisé qu'au début de septembre après les injections de cyanure ; on retrouvait encore un volumineux ganglion épitriochléen homologue. L'examen révélait encore quelques papules sur le tronc, des plaques muqueuses de la gorge, plusieurs exostoses des tibias. Enfin, il existait une atrophie marquée du trapèze et du del-

toïde droit. Le malade se plaignait de céphalée nocturne et d'une grosse dépression nerveuse ; il n'avait pas de fièvre. Sero-réaction fortement positive.

L'examen oculaire fait le même jour, montra une névrite œdémateuse très marquée de l'œil gauche avec de très discrètes hémorragies et quelques rares exsudats. La macula était indemne, le champ visuel normal. L'acuité visuelle était réduite à 4/10c. L'œil droit fortement myope (6 dioptries), avait de ce fait une acuité de 1/10° et un strabisme divergent ; pas de névrite œdémateuse de ce côté ; mais il y avait des synechies, vestiges d'une iritis probablement récente. Devant la gravité des lésions oculaires de l'œil du malade qui servit à la vision, et devant l'insuffisance de cyanure, les auteurs n'ont pas hésité à instituer le traitement mixte conjugué, novarseno-bismuthique, que le professeur Sézary préconise depuis 1921 comme traitement d'attaque ou d'urgence de la syphilis. De fin septembre à fin novembre 1934, le malade reçut environ 7 gr. de novar et 20 injections de muthanol (hydroxyde de Bi). Pendant ce traitement l'acuité visuelle augmenta progressivement. Et lorsqu'on refit l'examen oculaire le 14 décembre on constata l'intégrité du fond d'œil gauche et une acuité visuelle de 9/10° de ce côté. Le malade a poursuivi son traitement l'année suivante. Un an plus tard les fonctions visuelles de l'œil gauche étaient excellentes.

L'analyse de cette observations prouve que l'arsenic trivalent à doses normales s'est montré : 1° inoffensif pour le nerf optique atteint d'une lésion syphilitique évolutive. 2° que le traitement mixte conjugué novarséno-bis-

muthique, a eu dans ce cas de névrite optique œdémateuse de la syphilis précoce, une action thérapeutique supérieure à celle du syanure de Hg.

Observation II. — (MM. Sézary et Almazan ds. le Bull. de la Soc. fr. de Dermat. et Syphil. 1937). — M..., âgé de 45 ans, fonctionnaire, a constaté la syphilis en 1914. Il reçut 8 jours après le chancre quelques injections novarsénobenzol pour tout traitement.

En 1917, la sero-réaction s'étant montrée positive, on refait des injections arsenicales, d'ailleurs bientôt suspendues. En 1920, la sero-réaction est encore positive. L'examen du liquide C.-R. y révèle des anomalies, dont nous n'avons pas les détails. On institue alors un traitement plus important et régulier par des injections I. V. et même par du sérum mercurialisé en injections intra-rachidiennes.

En 1921 la réaction de Wassermann est négative, mais le liquide C.-R. est encore anormal, quoique moins fortement que l'année précédente. Mêmes constatations en 1923.

En 1925, la sero-réaction est négative, le liquide céphalo-rach. devient normal. Ainsi le malade rassuré ne continue plus son traitement.

En 1928 et 1931, les sero-réactions sont négatives et le liquide est normal. Cependant des accidents nouveaux devaient survenir à partir de 1936. Le 17 décembre 1936, après avoir pris un bain, le malade perd connaissance pendant une demi heure environ ; il tombe et se blesse à la région pariétale gauche. Aucune cause avérée de cet accident : pression artérielle : 15-8,5, pas d'albuminurie, ni

glycosurie, 45 gr. d'urée et 110 cgr. de glucose dans le sang. Le lendemain il est remis et reprend ses occupations. Cependant, le 29 décembre, on constate une légère paresie faciale gauche, avec abolition de réflexes crémastérien droit, sans autre anomalie neurologique. Sero-réactions négatives.

Entre temps, le 22 décembre, on avait constaté une légère congestion papillaire, sans signe clinique. Le 11 janvier 1937 examen du liquide C-R : pas d'hypertension, nombreuses hématies, xantochromies 45 cgr. d'albumine (sérine 32, globuline 13), réaction de Wassermann, de Muller et de Lange négatives. La ponction lombaire provoque une forte céphalée pendant quelques jours. Le malade reprend ensuite ses occupations.

Le 3 février 1937, surviennent une légère paresie des extrémités des 4 membres et une céphalée intense avec un certain degré d'obnubilation intellectuelle. Le lendemain, ces symptômes s'accroissent. Le 5 février, le malade est obligé de rester au lit. La paralysie prédomine à droite.

Le 7 février, parésie légère du côté gauche, difficulté pour trouver les mots. Pas de troubles des sphincters.

Le 8 février, même état : somnolence le jour, insomnie la nuit. L'examen ophtalmoscopique montre un œdème papillaire net, plus marqué à gauche qu'à droite ; les veines rétinienne sont cependant normales. Réactions papillaires normales.

Le 7 février on commence un traitement arséno-bismuthique conjugué. Ce traitement a compris du sulfarsenol en injections I. V. depuis 6 cgr. jusqu'à 96 cgr. en injection et du Quinby à raison de 2 injections par semaine. En

tout le malade a reçu 7 gr. 66 cg. de sulfarsénol et 18 injections bismuthiques.

Les troubles de la motilité et du langage sont plus marqués le 10 février. L'œdème papillaire persiste sans changement le 11 février. Les effets du traitement se font sentir nettement le 25 février. L'obnubilation et la parésie s'atténuent et le malade peut faire quelques pas. Au début de mars, il peut marcher presque normalement, son état intellectuel et son langage sont redevenus normaux. Cependant, le 23 février, on retrouve encore l'œdème papillaire. Les pupilles sont mal limitées, congestionnées ; les artères sont rétrécies, les veines élargies ; on voit une petite hémorragie péripapillaire à gauche, du côté où l'œdème est toujours plus marqué. La macula est normale. Aucun trouble de la vision, pas de scotome, acuité normale, champ visuel normal. Jusque vers 15 mars, on retrouve les mêmes modifications du fond d'œil.

Le 16 mars, l'œdème papillaire diminue et les veines ne sont plus dilatées. Aux examens du 25 mars et du 7 avril, on constate que l'amélioration s'accroît. Le 22 avril le fond d'œil est redevenu normal. Le 6 mai le docteur Coutela constate également l'intégrité de l'image ophtalmoscopique. Actuellement le malade ne conserve de son affection nerveuse qu'une légère déviation de la commissure gauche et de l'adiadococinésie bilatérale. La force musculaire, la mobilité, les réflexes tendineux, cutanés et pupillaires la sensibilité sont absolument normaux ainsi que la vision qui n'a jamais été altérée (l'absence de troubles visuels s'explique par l'intégrité de la macula).

En résumé, Il s'agit dans cette observation d'un sy-

philitique, insuffisamment traité au début de son affection, et qui malgré un traitement tardif assez fort, a été atteint à la 23^e année de sa maladie d'une complication nerveuse, caractérisée par une artérite à foyers multiples, un oedème papillaire (nerf optique) qui n'est pas dû à un syndrome d'hypertension crânienne ; il correspond à ce qu'on appelle la névrite optique syphilitique. Un traitement intensif par les injections I. V. de sulfarsenol (jusqu'à 36 cgr. par injection et 7 gr. 62 par série) associé à des injections de bismuth, non seulement s'est montré inoffensif pour le nerf optique chez un syphilitique, mais encore a guéri l'oedème papillaire, en même temps que les autres symptômes graves présentés par le malade.

Les deux observations démontrent à la fois la non toxicité et l'efficacité des arsénobenzènes pour le nerf optique et prouvent qu'il y a intérêt à les employer dans le traitement de la syphilis oculaire.

Nous terminerons la présente thèse par une citation de M. Paul Lefèvre : « Mieux que le cyanure seul, un traitement énergique et prolongé par les arsenicaux et le bismuth et surtout par un traitement conjugué arseno-bismuthique, permettraient en thérapeutique oculaire d'obtenir parfois des résultats inespérés, toujours des résultats plus complets et plus définitifs. »

CONCLUSIONS.

1° Les arsenicaux trivalents, contrairement aux arsenicaux pentavalents sont inoffensifs pour le nerf optique.

2° Les névrites optiques syphilitiques évolutives sont favorablement influencées par le traitement conjugué novarseno-bismuthique, et cette méthode thérapeutique donne dans certains cas de névrites optiques syphilitiques évolutives des résultats supérieurs à ceux du mercure seul.

Vu : *Le Doyen*

Vu : *Le Président de lathèse*

TIFFENEAU

GOUGEROT

Vu et permis d'imprimer :

Le recteur de l'Académie de Paris

G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- Prof. F. de LAPERSONNE et Dr. A. LERI. — Le 606 et les maladies des yeux, *Arch. d'Opht.* 1911.
- JEANSELME et COUTELA. — Névrite optique et 606. *Soc. Méd. des Hôp.* 2 juin 1911.
- EMERY et BOURDIER. — Résultats actuels de la salvarsanothérapie dans les complications nerveuses et oculaires de la syphilis, 1912.
- BELLENCONTRE. — Le salvarsan en thérapeutique oculaire, *Bull. et Mem. de la Soc. fr. d'opht.* 1912.
- Ch. COUTELA. — Des accidents oculaires attribués à l'arséno-benzol, *Arch. d'opht.* 1912.
- Gabriel PEYTHIEU. — Thèse de Toulouse 1911-1912.
- FRADKINE. — Thèse de Paris 1912-1913.
- TERRIEN et PRELAT. — Essai de pathogénie des lésions oculaires et auditives après l'emploi du salvarsan. *Arch. d'opht.* 1914.
- Dr. L. DOR. — Rapport au Congrès d'ophtalmologie. *Soc. fr. d'opht.* 1914.
- ARNING. — Neuritis optica acuta medica. *Deutsch, Med. Woch.* 1918, p. 647.
- BOURON. — Thèse de Bordeaux 1919-1920.

- A. LACROIX et M. FONTAINE. — Névrites optiques syphilitiques et néo-salvarsan. *Arch. d'opht.* 1920, p. 536.
- BUSSY. — Quelques considérations sur le traitement spécifique de la syphilis ocul. *Journal de médecine de Lyon* 1921, p. 833.
- Prof. ROLLET. — Névrites et atrophies optiques syphilitiques. *Journal de médecine de Lyon* 1922.
- Dr. O. GOURFEIN. — L'efficacité du tartro bismuthate de potassium et de sodium dans le traitement des affections oculaires d'origine luétique. *Revue générale d'ophtalmologie*, 1922-1923.
- TOULANT. — Les réactions oculaires consécutives au traitement spécifique de la syphilis de l'œil. *Arch. d'opht.* 1923.
- André FOURCADE. — Thèse de Paris 1927.
- F. TERRIEN. — Des complications oculaires après l'emploi des arsenobenzols. *Arch. d'opht.* 1929.
- La névrite optique de l'arsenic pentavalent.
- SEZARY et FONT-REAUUX. — *Annales de Dermat. et Syphil.* 1933.
- MILIAN et MOURRUT. — Névrite optique et Arseno. *Bull. de la Soc. de Derm. et Syph.* 1932-33.
- LACROIX (Rouen). — Le nerf optique et les arsenicaux trivalents et pentavalents. *Ann. d'ocutis.* 1933, p. 572.
- SEZARY et ALMAZAN. — Névrite optique syphilitique guérie par le traitement sulfarseno-bismuthique. *Bull. de la Soc. fr. de Dermat. et Syph.* juin 1937.
- SEZARY et COUTELA. — Le traitement de la névrite optique syphilitique par l'arsenic trivalent. *Bull. de la Soc. de Derm. et Syph.* 1935, 565-567.

Henri LAGRANGE et Paul LEFEVRE. — Notable amélioration d'une atrophie optique tabétique par le traitement conjugué arseno-bismuth. *Bull. de la Soc. d'opht. de Paris* 1937.

POULARD. — Traité d'ophtalmologie.

Albert TERSON. — Ophtalmologie du praticien.

